

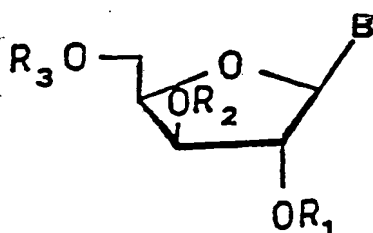


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

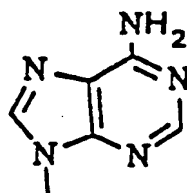
(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07H 19/06, 19/16, A61K 31/70	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/12128 (43) Date de publication internationale: 24 juin 1993 (24.06.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/01182 (22) Date de dépôt international: 14 décembre 1992 (14.12.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/15420 12 décembre 1991 (12.12.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : IMBACH, Jean-Louis [FR/FR]; 1108, rue de la Sorbes, F-34080 Montpellier (FR). GOSSELIN, Gilles [FR/FR]; Résidence Barque-des-Arceaux, Bâtiment FE 1, 83, rue Calvin, F-34080 Montpellier (FR).		(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26 avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: DERIVATIVES OF 9-(β-D-XYLOFURANNOSYL)ADENINE AND OF 1-(β-D-XYLOFURANNOSYL)CYTOSINE, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION IN THERAPEUTICS

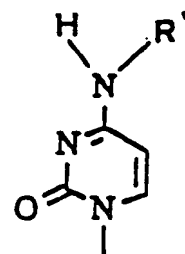
(54) Titre: DERIVES DE LA 9-(β-D-XYLOFURANNOSYL) ADENINE ET DE LA 1-(β-D-XYLOFURANNOSYL)CYTOSINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)



(a)



(b)

(57) Abstract

Compounds having the general formula (I) wherein R₁ is a hydrogen atom, a (C₂₋₄)alkanyl group, an aryl group or a nitro group, R₂ is a hydrogen atom, a (C₂₋₄)alkanyl group, an aryl group or a nitro group, R₃ is a hydrogen atom, a (C₂₋₄)alkanyl group, an aryl group or a nitro group, B is a radical having the formula (a) or (b) wherein R' is a hydrogen atom or a (C₂₋₄)alkanyl group. Application in therapeutics.

(57) Abrégé

Composés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₂₋₄)alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro, B représente un radical de formule (a) ou (b) dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₂₋₄)alcanoyle. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

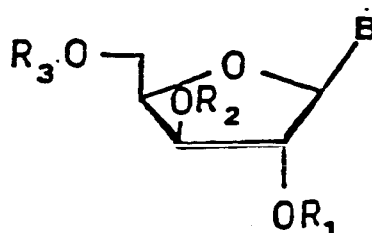
DERIVES DE LA 9-(β -D-XYLOFURANNOSYL) ADENINEET DE LA 1-(β -D-XYLOFURANNOSYL)CYTOSINE,

LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés de la 9-(β -D-xylofurannosyl)adénine et de la 1-(β -D-xylofurannosyl)cytosine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)

10



15

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4})alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

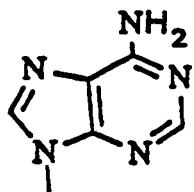
R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4})alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

20

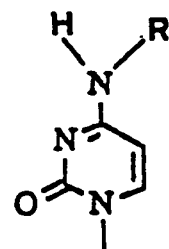
R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4})alcanoyle, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

B représente un radical de formule

25



ou



30

dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_{2-4})alcanoyle.

Les composés dans lesquels

- R_1 = acétyle, R_2 = R_3 = acétyle et B = adénine,

- R_1 = H, R_2 = R_3 = benzoyle et B = adénine,

35

- R_1 = H, R_2 = R_3 = acétyl et B = adénine,
- R_1 = acétyl, R_2 = R_3 = benzoyl et B = adénine ou cytosine,

- R_1 = R_2 = R_3 = H et B = adénine ou cytosine
ne font toutefois pas parti de l'invention.

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels le groupe (C₂₋₄) alcanoyle est le groupe acétyle et le groupe aroyle est le groupe benzoyle.

- 5 Les composés des exemples sont préparés selon les schémas donnés en annexe.

- 10 Les composés pour lesquels R₁, R₂ et R₃ représentent un groupe NO₂ sont préparés à partir des composés correspondants dans lesquels R₁, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène par réaction avec de l'acide nitrique en présence d'anhydride acétique et d'urée.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

- 5 Les microanalyses élémentaires et les spectres U.V., RMN et de masse confirment les structures des produits obtenus.

Exemple 1 (composé n° 1).

9-(2,5-di-acétyl- β -D-xylofurannosyl)adénine.

10

a) 9-(5-O-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine. A une suspension de 3,2 g (11,97 mmoles) de 9-(β -D-xylofurannosyl)adénine dans 24 ml de pyridine anhydre, on ajoute 2,3 g (15,26 mmoles) de chlorure de tert-butyldiméthylsilyle. Le
15 mélange réactionnel est agité à l'abri de l'humidité durant 14 heures, puis dilué avec 200 ml de chloroforme. La solution résultante est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et avec de l'eau (deux fois 100 ml pour chaque lavage).

- 20 La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec et coévaporée avec du toluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. On obtient 3 g de 9-(5-O-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine pur. F = 201-202°C (cristallisé dans
25 le méthanol).

b) 9-(2,3-di-O-acétyl-5-O-tert-butyldiméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl)adénine.

- A une solution de 2,9 g (7,6 mmoles) de 9-(5-O-tert-butyl-
30 diméthylsilyl- β -D-xylofurannosyl-)adénine dans 38 ml de pyridine anhydre, on ajoute, à 0°C, 1,58 ml (16,76 mmoles) d'anhydride acétique.

- Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 40 heures, puis dilué avec 200 ml de chloroforme. La
35 solution résultante est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et de l'eau (deux fois 100 ml pour chaque lavage).

La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec et coévaporée avec du toluène. Le

résidu est purifié sur colonne de gel de silice. On obtient 1,8 g de composé pur. F = 133-134°C (cristallisé dans un mélange chloroforme - éther isopropylique).

5 c) 9-(2,5-di-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)adénine.

A une solution de 1,7 g (3,65 mmoles) de 9-(2,3-di-O-acétyl-5-O-tert-butyl-diméthylsilyl-β-D-xylofurannosyl)adénine dans 44 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,31 ml (5,4 mmoles) d'acide acétique et 11,2 ml d'une solution 1N de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite, puis coévaporé avec du toluène. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice. On obtient 1,1 g de composé pur. F = 117-119°C (cristallisé dans l'acétate d'éthyle).

Exemple 2 (composé n° 6).

9-(3-O-nitro-β-D-xylofurannosyl)adénine.

A 6 ml (143 mmoles) d'acide nitrique fumant refroidi à -30°C, on ajoute, par portion et sous forte agitation 218 mg (3,63 mmoles) d'urée. On laisse la température progressivement remonter jusqu'à 10°C afin d'éliminer l'acide nitreux, puis on refroidit à nouveau à -30°C. On ajoute alors goutte à goutte 0,55 ml (5,82 mmoles) d'anhydride acétique puis, par portions, 0,5 g (1,42 mmole) de 9-(2,5-di-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)adénine. On laisse la température progressivement remonter jusqu'à 20°C et l'agitation est poursuivie pendant 40 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi à -20°C, puis versé goutte à goutte et sous agitation sur 200 ml d'une solution aqueuse saturée de sulfate d'ammonium, mélangée à de la glace (pH = 6,7). On vérifie que le pH est supérieur ou égal à 1 et on ajoute rapidement une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, jusqu'à ce que le pH soit égal à 6,5.

La phase aqueuse est extraite avec du chloroforme et les phases organiques, rassemblées, sont lavées trois fois avec de l'eau, puis séchées sur sulfate de sodium et évaporées à s.c. Le résidu est dissout sous agitation dans 45 ml de

méthanol ammoniacal (préalablement saturé à -10°C et hermétiquement fermé), et l'agitation est poursuivie pendant 6 heures, à température ambiante.

- 5 Le mélange réactionnel est évaporé à sec et coévaporé trois fois avec de l'éthanol absolu. On obtient directement 0,27 g de 9-(3-O-nitro-β-D-xylofurannosyl)adénine pur par cristallisation dans l'éthanol. F = 220-223°C.

10 Exemple 3 (composé n° 18).

N⁴-acétyl-1-(2,3,5-tri-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)cytosine.

- A une suspension de 0,5 g (2,06 mmoles) de 1-(β-D-xylofurannosyl)cytosine dans 6,5 ml de pyridine anhydre, on ajoute
15 goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, 1,2 ml (12,7 mmoles) d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est agité durant 1 heure à 0°C, puis durant 48 heures à température ambiante. 100 ml d'eau et 100 ml de chloroforme sont
20 ensuite ajoutés. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec et coévaporée avec du dioxanne. Le résidu est dissout dans du dioxanne et lyophilisé pour donner 0,64 g de N⁴-acétyl-1-(2,3,5-tri-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)cytosine pur. F = 94-97°C.

25 Exemple 4 (composés n° 10 et n° 11).

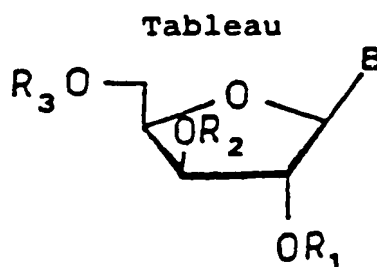
1-(3,5-di-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)cytosine
et 1-(5-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)cytosine.

- A une solution de 1,3 g (3,16 mmoles) de N⁴-acétyl-1-(2,3,5-tri-O-acétyl-β-D-xylofurannosyl)cytosine (composé n° 18) dans
30 100 ml de pyridine, on ajoute 0,65 ml (13,1 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité durant 1 heure à température ambiante et 0,65 ml (13,1 mmoles) d'hydrate d'hydrazine est à nouveau ajouté. On poursuit l'agitation
35 durant 5 heures et ajoute 20 ml d'acétone. Après 2 heures d'agitation, le mélange est évaporé à sec, et coévaporé trois fois avec du toluène. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice et donne, par ordre d'élu-
tion, 0,50 g de composé n° 10 et 0,30 g de composé n° 11

n° 10 : F = 144-146°C (cristallisé dans l'acétate d'éthyle)
n° 11 : F = 103-106°C (lyophilisé dans l'eau).

Le tableau ci-après illustre les structures et propriétés
5 physiques de quelques composés de l'invention.

7



Composé	B	R ₁	R ₂	R ₃	F(°C)
1	A	Ac	H	Ac	117-119
2	A	H	H	Ac	234-236
3	A	NO ₂	NO ₂	NO ₂	137-140
4	A	H	NO ₂	NO ₂	83-185 (décomp.)
5	A	NO ₂	H	H	168-172
6	A	H	NO ₂	H	220-223
7	A	H	H	NO ₂	103-105
8	C	H	Bz	Bz	184-185
9	C	H	H	Bz	120-124
10	C	H	Ac	Ac	144-146
11	C	H	H	Ac	103-106
12	C	NO ₂	NO ₂	NO ₂	136-140
13	C	NO ₂	H	NO ₂	89-94
14	C	H	H	NO ₂	108-112
15	C	H	NO ₂	H	149-151

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Tableau (suite)

Composé	B	R ₁	R ₂	R ₃	F(°C)
16	C	NO ₂	H	H	152-155
17	C ^{N4} -Ac	H	H	H	137-138
18	C ^{N4} -Ac	Ac	Ac	Ac	94-97
19	C ^{N4} -Ac	H	Ac	Ac	96-101
20	C ^{N4} -Ac	Ac	H	Ac	204-206

A = adénine

C = cytosine

Ac = acétyle = CH₃COBz = benzoyle = C₆H₅CO

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

1) Etude de l'activité anti VIH 1.

La multiplication du VIH 1 (souche HTLV III B) dans les cellules MT4 (cellules T4 transformées par HTLV-1) est suivie par l'effet cytopathogène induit par le virus. Les cellules sont infectées avec une dose de VIH 1 produisant après 4 jours une diminution de 90 % du nombre de cellules vivantes. Les composés testés sont ajoutés, après l'adsorption du virus, dans le milieu de culture à différentes concentrations.

La viabilité des cellules est mesurée par une réaction colorimétrique basée sur leur capacité à réduire le 3-(4,5 diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényl-tétrazolium bromide en formazan, propriété due aux deshydrogénases mitochondriales. La quantité de formazan produite (D.O. à 540 nm) est proportionnelle au nombre de cellules vivantes.

Le pourcentage de protection des cellules infectées par le traitement avec les composés est calculé en appliquant la formule proposée par Pauwels et col.

D.O. 540 des cellules infectées traitées - D.O. 540 des cellules infectées

D.O. 540 des cellules non infectées - D.O. 540 des cellules infectées

Par cette méthode, on met en évidence que les concentrations limites donnant un effet anti VIH 1 vont de $10^{-3}M$ à $10^{-5}M$.

2) Etude des activités anti HSV1, anti HSV2 et antivaccin .
Sur des cellules de sing lignée Vero, on teste l'activité antiviral des composés de l'invention, en mesurant l'inhibition de l'effet cytopathogène induit par 100 TICD 50 (quantité de virus capable de nécroser 50 % des cellules). Les virus utilisés sont l'herpès simplex type 1 (HSV1),

souche F, l'herpès simplex type 2 (HSV2), souche G, et le virus de la vaccine, souche Copenhague.

Les essais sont effectués en microplaques de 96 godets sur des cellules agées de 48 heures.

Pour tous les virus, on ajoute successivement :

- 100 TCID₅₀* de virus dans un volume de 0.1 ml
- et 0,1 ml de chaque substance à une concentration de $2 \cdot 10^{-3}M$, de $2 \cdot 10^{-4}M$, de $2 \cdot 10^{-5}M$ et de $2 \cdot 10^{-6}M$. La concentration finale des substances est donc de $10^{-3}M$, de $10^{-4}M$, de $10^{-5}M$ et de $10^{-6}M$. Les dilutions de virus et des substances sont effectuées dans du milieu Dulbecco contenant 2 % de sérum de veau foetal (SVF).

Chaque concentration de substance est testée en quadruple.

Les microplaques sont centrifugées à 3000 g pendant 45 minutes à température ambiante.

Après avoir éliminé le virus, on rajoute 0,2 ml de milieu de culture (MBE + 10 % de SVF) contenant les substances à tester à des concentrations de $10^{-3}M$, de $10^{-4}M$, de $10^{-5}M$ et de $10^{-6}M$.

Les microplaques sont incubées à 37°C dans une atmosphère contenant 5 % de CO₂.

L'effet antiviral des substances est mesuré en comparant l'effet cytopathogène observé dans les cupules contenant les produits à celui observé dans les cupules témoin virus.

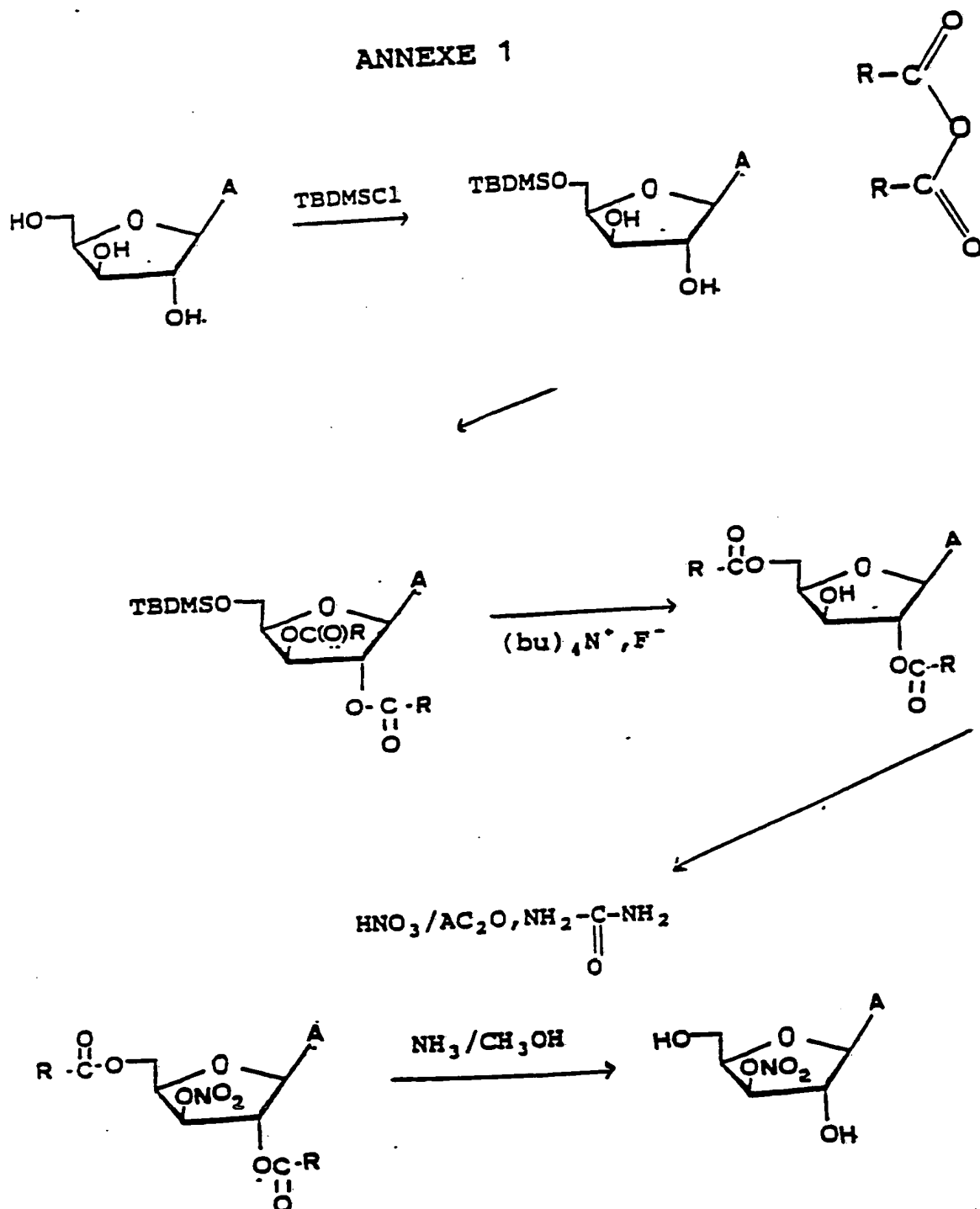
L'effet antiviral est obtenu pour des concentrations allant de $10^{-4}M$ à $10^{-5}M$. Dans un deuxième temps, les produits ayant montré une activité antivirale sont repris selon le même protocole, mais en utilisant des dilutions finales de 10^{-4} , $5 \cdot 10^{-5}$, $2,5 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-6}$, $2,5 \cdot 10^{-6}$ et 10^{-6} .

Les résultats des essais pharmacologiques montrent que les composés de l'invention sont actifs vis-à-vis des virus HIV1, HSV1, HSV2 et vaccine. Ils ont également été testés à titre d'exemple sur les virus suivants : cytomégalovirus humain (CMV) souche AD 169, virus Sindbis, virus cxsacki B₃ (CoxB₃), poliovirus type I (Polio I), souche Mahoney, virus respiratoire syncytial (RSV), souche A2, paramyxovirus type III (Para III).

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour leur activité antiproliférative et herpétique et dans le traitement topique d'infections cutanées à HSV1 et HSV2.

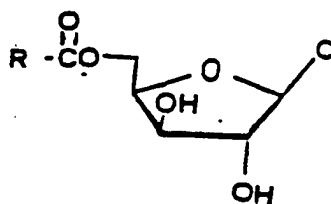
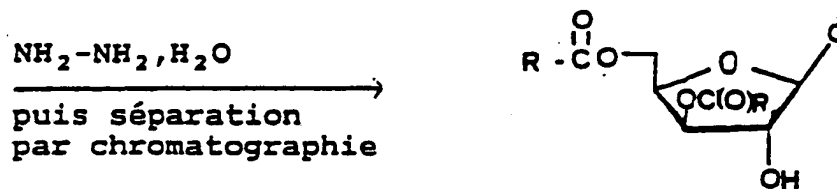
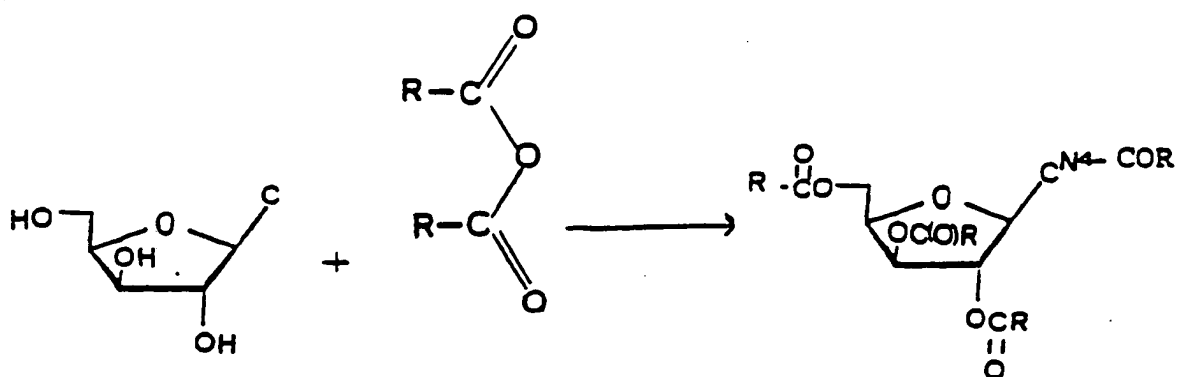
12

ANNEXE 1



A = Adénine
 R = C₁-C₄ alkyle ou aryl
 TBDMS = tertibutylméthylsilyle

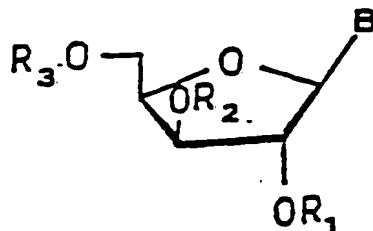
ANNEXE 2



C = cytosine
R = C₁-C₄ alkyle

Revendications

1. Composés répondant à la formule générale (I)



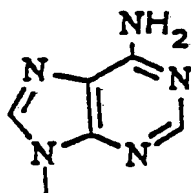
dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

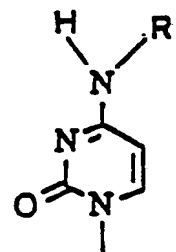
R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C_{2-4}) alcanoy-le, un groupe aroyle ou un groupe nitro,

B représente un radical de formule



ou



dans lequel R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_{2-4}) alcanoy-le,

à l'exception des composés pour lesquels

- $R_1 =$ acétyle, $R_2 = R_3 =$ acétyle et B = adénine,
- $R_1 = H$, $R_2 = R_3 =$ benzoyle et B = adénine,
- $R_1 = H$, $R_2 = R_3 =$ acétyle et B = adénine,
- $R_1 =$ acétyle, $R_2 = R_3 =$ benzoyle et B adénine ou cytosine,
- $R_1 = R_2 = R_3 = H$ et B = adénine ou cytosine.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que B représente l'adénine.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que B représente la cytosine.
4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène et R_1 et R_3 représentent chacun un groupe acétyle.
5. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 et R_3 sont des atomes d'hydrogène et R_2 est NO_2 .
6. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 et R_3 représentent chacun un groupe acétyle .
7. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
9. Composition pharmaceutique antivirale caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
10. Composition pharmaceutique ayant une activité à l'égard des virus à ADN, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.
11. Composition pharmaceutique à activité antiherpétique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en association avec tout excipient approprié.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/FR 92/01182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 C07H19/06 ; C07H19/16 ; A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 C07H ; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. Vol.33, No. 4, 1968, EASTON US pages 1600 - 1603 E.J.REIST ET AL. ' The Synthesis and Reactions of some 8-Substituted Purine Nucleosides' see abstract *page 1600, column 1, lines 1-18* *page 1601, compounds 11,12*</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 March 1993 (10.03.93)

Date of mailing of the international search report

24 March 1993 (24.03.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Authorized officer

Facsimil No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/01182

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. Vol. 66, No. 5, 1988, OTTAWA CA pages 1258, 1262 M.J. ROBBINS ET AL. 'Nucleic Acid Related Compounds. 53. Synthesis and Biological Evaluation of 2'-deoxy-beta-threo-pentofuranosyl Nucleosides.' see abstract *page 1259, compounds 3a,c,4a,c*	1-3
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 29, No. 2, 1986, WASHINGTON US pages 203 - 213 G.GOSSELIN ET AL. 'Systematic Synthesis and Biological Evaluation of alpha- and beta-D-Xylofuranosyl Nucleosides of the Five Naturally Occurring Bases in Nucleic Acids and Related Analogues'	1-3,6-11
Y	see abstract *page 203, column 1, lines 1-23* *page 206, table 1, compounds 3,4*	1-4,6-11
X	FR, M, 6 164 (SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES ANTIBIOTIQUES) 8 July 1968	1,2,6-11
Y	see page 1, column 1 - column 9	1-4,6-11
X	EP, A, 0 098 186 (SYNTHELABO) 11 January 1984	1-3,6-11
Y	see page 1, line 1 - line 15	1-4,6-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.112, 1990, Columbus, Ohio, US ; abstract No. 151297j, V.M.SHOBUKHOV ET AL. 'A Comparative Study of Antiherpetic Effects of 9-B-D-Xylofuranosyladenine and 9-B-D-arabinofuranosyladenine and their Inhibitory Effect for HSV-1 with Abnormal Genome in Cell Culture' page 21; column 2 ; see abstract	1,2,6-11
Y	& VOPR.VIRUSOL. Vol. 34, No. 6, 1989, pages 741 - 744	1-4,6-11
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/01182

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 112, No. 11, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract No. 99118k, A.NEUMANN ET AL. 'Facile Synthesis of Anomeric Pure 9-(beta-D-xylofuranosyl) adenine.' page 809 ; column 2 ; see abstract & Z. CHEM. Vol. 29, No. 8, 1989, pages 290 - 291	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, No. 25, 1985, Columbus, Ohio, US; abstract No. 21569lg, G.GOSSELIN ET AL. 'Synthesis of Arabinofuranonucleosides from Certain Xylofuranonucleosides' page 934 ; column 2 ; see abstract & NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES Vol. 3, No. 3, 1984, pages 265 - 275	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 93, No. 1, 1980, Columbus, Ohio, US; abstract No. 10y, R.I.GLAZER 'Potentiation by 2'Deoxycoformycin of the Inhibitory Effects of Cordycepin and Xylosyladenine on Nuclear RNA Synthesis in L1210 Cells' page 1 ; column 2 ; see abstract	1,2
Y	& BRISTOL-MYERS CANCER SYMP. Vol. 1, 1979, pages 301 - 313	1-4,6-11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 66, 1967, Columbus, Ohio, US; abstract No. 83226q, J.DE RUDDER ET AL. 'Inhibitory Activity of 9-B-D-Xylofuranosyladenine on Herpes virus Multiplication in Cell Cultures' page 7782 ; column 2 ; see abstract	1-3
Y	& C. R. ACAD. SCI., PARIS, SER.D Vol. 264, No. 4, 1967, pages 677 - 680	1-4,6-11

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/FR 92/01182

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 101, No. 23, 1984, Columbus, Ohio, US; abstract No. 207519, B.B.GOSWAMI ET AL. 'Mechanism of Inhibition of Herpesvirus Growth by 2'-5'-Linked Trimer of 9-B-D-Xylofuranosyladenine' page 345 ; column 2 ; see abstract & VIROLOGY Vol. 137, No. 2, 1984, pages 400 - 407	1, 7-9, 11
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 75, No. 3, 1971, Columbus, Ohio, US; abstract No. 20873p, M.IKEHARA ET AL. 'Nucleosides and Nucleotides. L. Purine Cyclonucleosides. .14. Synthesis and Properties of Cyclonucleosides Derived from 9-D-Xylofuranosyladenine' page 503 ; column 1 ; see abstract & CHEM. PHARM. BULL. Vol. 19, No. 3, 1971, pages 538 - 544	1
Y	EP, A, 0 322 384 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 28 June 1989 see page 4, line 26 - page 6, line 3	1-4, 6-11
Y	EP, A, 0 317 728 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 31 May 1989 see page 2, line 1 - page 3, line 20	1-4, 6-11
A	DE, A, 2 105 560 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7 September 1972 see page 1, line 1 - line 12	1, 2, 5

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9201182
SA 69109

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 10/03/9

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-M-6164	08-07-68	None	
EP-A-0098186	11-01-84	FR-A- 2528311	16-12-83
		AU-B- 558533	05-02-87
		AU-A- 1574983	22-12-83
		CA-A- 1211373	16-09-86
		JP-B- 4027966	13-05-92
		JP-A- 59005117	12-01-84
		US-A- 4659699	21-04-87
EP-A-0322384	28-06-89	AU-A- 2452288	04-05-89
		JP-A- 1151595	14-06-89
EP-A-0317728	31-05-89	JP-A- 1102026	19-04-89
DE-A-2105560	07-09-72	AT-A, B 312816	15-12-73
		CH-A- 565815	29-08-75
		GB-A- 1322301	04-07-73

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5 C07H19/06; C07H19/16; A61K31/70		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07H ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	<p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. vol. 33, no. 4, 1968, EASTON US pages 1600 - 1603 E.J.REIST ET AL. 'The Synthesis and Reactions of some 8-Substituted Purine Nucleosides' voir abrégé *page 1600,colonne 1, lignes 1-18* *page 1601, composés 11,12*</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1,2
<p>⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 MARS 1993		24.03.93
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUR PEEN DES BREVETS		SCOTT J.R.

Formulaire PCT/ISA/210 (feuille additionnelle) (Octobre 1981)

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 11, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 99118k, A.NEUMANN ET AL. 'Facile Synthesis of Anomeric Pure 9-(beta-D-xylofuranosyl) adenine.' page 809 ;colonne 2 ; voir abrégé & Z.CHEM. vol. 29, no. 8, 1989, pages 290 - 291	1,2
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 25, 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 215691g, G.GOSSELIN ET AL. 'Synthesis of Arabinofuranonucleosides from Certain Xylofuranonucleosides' page 934 ;colonne 2 ; voir abrégé & NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES vol. 3, no. 3, 1984, pages 265 - 275	1,2
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 1, 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 10y, R.I.GLAZER 'Potentiation by 2'-Deoxycoformycin of the Inhibitory Effects of Cordycepin and Xylosyladenine on Nuclear RNA Synthesis in L1210 Cells' page 1 ;colonne 2 ; voir abrégé	1,2
Y	& BRISTOL-MYERS CANCER SYMP. vol. 1, 1979, pages 301 - 313	1-4,6-11
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 66, 1967, Columbus, Ohio, US; abstract no. 83226q, J.DE RUDDER ET AL. 'Inhibitory Activity of 9-B-D-Xylofuranosyladenine on Herpes virus Multiplication in Cell Cultures' page 7782 ;colonne 2 ; voir abrégé	1-3
Y	& C.R.ACAD.SCI.,PARIS, SER.D vol. 264, no. 4, 1967, pages 677 - 680	1-4,6-11
	--- -/-	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 23, 1984, Columbus, Ohio, US; abstract no. 207519, B.B.GOSWAMI ET AL. 'Mechanism of Inhibition of Herpesvirus Growth by 2'-5'-Linked Trimer of 9-B-D-Xylofuranosyladenine' page 345 ;colonne 2 ; voir abrégé & VIROLOGY vol. 137, no. 2, 1984, pages 400 - 407	1,7-9,11
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 75, no. 3, 1971, Columbus, Ohio, US; abstract no. 20873p. M.IKEHARA ET AL. 'Nucleosides and Nucleotides. L. Purine Cyclonucleosides. 14. Synthesis and Properties of Cyclonucleosides Derived from 9-D-Xylofuranosyladenine' page 503 ;colonne 1 ; voir abrégé & CHEM. PHARM. BULL. vol. 19, no. 3, 1971, pages 538 - 544	1
Y	--- EP,A,0 322 384 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) 28 Juin 1989 voir page 4, ligne 26 - page 6, ligne 3	1-4,6-11
Y	--- EP,A,0 317 728 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 31 Mai 1989 voir page 2, ligne 1 - page 3, ligne 20	1-4,6-11
A	--- DE,A,2 105 560 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 7 Septembre 1972 voir page 1, ligne 1 - ligne 12 -----	1,2,5

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9201182
SA 69109

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/03/9
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-M-6164	08-07-68	Aucun	
EP-A-0098186	11-01-84	FR-A- 2528311	16-12-83
		AU-B- 558533	05-02-87
		AU-A- 1574983	22-12-83
		CA-A- 1211373	16-09-86
		JP-B- 4027966	13-05-92
		JP-A- 59005117	12-01-84
		US-A- 4659698	21-04-87
EP-A-0322384	28-06-89	AU-A- 2452288	04-05-89
		JP-A- 1151595	14-06-89
EP-A-0317728	31-05-89	JP-A- 1102026	19-04-89
DE-A-2105560	07-09-72	AT-A, B 312816	15-12-73
		CH-A- 565815	29-08-75
		GB-A- 1322301	04-07-73

EPO F RM P072